Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (Direktor: Prof Dr. Keeser).

Zur Pharmakologie seltener Erdmetalle

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

FRED LÜTHJE
Zahnarzt

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Oelkers.
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

In letzter Zeit wurde mehrfach über eine Einwirkung seltener Erdmetalle auf den Mechanismus der Blutgerinnung berichtet. So sollen nach Untersuchungen von Kürten[1] ganz geringe Mengen von Neodym oder von Thorium menschliches Blut ungerinnbar machen. Bei Kaninchen beobachtete Kürten nach der intravenösen Injektion weniger Milligramme von Neodymchlorid oder von Thornitrat eine Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes auf das Vielfache der Norm. Über eine hemmende Wirkung von Neodymacetat und von Praseodymacetat auf die Blutgerinnung berichteten ferner Elsner, Broser und Bürgel[2]. Die Autoren fanden, daß der Zusatz stark verdünnter Lösungen (1 : 50 000) dieser Salze zu menschlichem Blut die Gerinnungszeit deutlich verlängerte. Dyckerhoff, v. Behm, Goossens und Miehler[3] fanden, daß Neodymacetat sowohl in vitro als auch in vivo die Gerinnungsfähigkeit des Blutes aufhebt oder doch stark herabsetzt. Sie berichten ferner, daß subcutane Neodyminjektionen Nekrosen verursachen, so daß es in den Versuchen nötig war, das Neodymsalz den Tieren (Kaninchen, Ziegen) intravenös zu applizieren.

Die Untersuchungsergebnisse der genannten Autoren konnten bei einer Nachprüfung in unserem Institut z. T. bestätigt werden (Urbach[4]). Urbach untersuchte den Einfluß der Chloride, z. T. auch der Sulfate und Nitrate, von Lanthan, Cer, Praseodym, Neodym, Lanthandidym und Thor auf die Blutgerinnung und fand, daß alle untersuchten Verbindungen, bei Kaninchen intravenös injiziert, eine z. T. sehr erhebliche und mehrere Stunden anhaltende Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes bewirken. Die Dosen, die hierbei für das Zustandekommen einer deutlichen Wirkung nötig waren, erwiesen sich indessen als recht hoch und waren z. T. wesentlich höher als dies in der Literatur angegeben wurde. Toxische Nebenwirkungen traten bei den Kaninchen trotz der hohen Dosen der verschiedenen Erdmetallsalze im allgemeinen nicht auf. Es erschien daher interessant, dieser Beobachtung nachzugehen und Untersuchungen über die Toxizität der Erdmetallsalze anzustellen.

---

[1] Kürten, H. F.: Ztschr. exper. Med. *99*, 112 (1936).

[2] Elsner, H., W. Broser u. E. Bürgel: Ztschr. f. d. ges. Physiol. *246*, 244 (1937).

[3] Dyckerhoff, H., W. v. Behm, N. Goossens u. H. Miehler: Biochem. Ztschr. *288*, 271 (1936).

[4] Urbach, F.: Diss Hamburg 1937.

I.

Ein Teil dieser Versuche wurde an Mäusen vorgenommen. Die 15 bis 20 g schweren Tiere erhielten Salze der verschiedenen Erdmetalle in Form von 1- bis 10%igen wäßrigen Lösungen subcutan injiziert. Es wurden angewandt die Chloride von Lanthan, Cerium, Praseodym, Neodym und Thorium. Die Lösungen dieser Salze reagieren neutral, nur Thorchlorid löst sich mit deutlich saurer Reaktion in Wasser, so daß es notwendig war, die Lösung durch Zugabe von Natronlauge zu neutralisieren. Das Ergebnis ist in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Toxizitätsprüfung an weißen Mäusen.

Lösungen subcutan injiziert.

I. Lanthanchlorid 5% (neutral).

Nr. d. Maus	Gew. i. g	subc. Inj. mg/g Maus	Verwendete Lösung	Injiz. ccm Lösung	Verhalten der Tiere
1	15	1,0	Lanthanchlorid 5%	0,30	ohne Befund
2	15	2,0	„	0,60	ohne Befund
3	19	3,0	„	1,14	ohne Befund
4	21	3,0	„	1,26	ohne Befund
5	14	3,5	„	1,0	Tod nach 50 Stunden
6	15	4,0	„	1,2	ohne Befund
7	15	4,0	„	1,2	Tod nach 22 Stunden
8	16	6,0	„	2,0	Tod nach 5 Stunden
9	17	6,0	„	2,0	Tod nach 5 Stunden
10	15	3,0	„	0,90	ohne Befund
11	15	3,5	„	1,05	ohne Befund
12	16	3,5	„	1,12	Tod nach 22 Stunden
13	17	4,0	„	1,36	Tod nach 46 Stunden
14	18	5,0	„	1,80	Tod nach 46 Stunden

Letale Dosis = 3,5 g/kg Maus.

II. Cerchlorid 10% (neutral).

Nr. d. Maus	Gew. i. g	subc. Inj. mg/g Maus	Verwendete Lösung	Injiz. ccm Lösung	Verhalten der Tiere
1	20	2,0	Cerchlorid 10%	0,20	ohne Befund
2	19	4,0	„	0,76	Tod nach 22 Stunden
3	20	5,0	„	1,0	Tod nach 22 Stunden
4	18	5,0	„	0,90	Tod nach 5 Stunden
5	17	7,0	„	1,19	Tod nach 22 Stunden
6	15	7,0	„	1,05	Tod nach 5 Stunden
7	15	9,0	„	1,35	Tod nach 5 Stunden
8	17	9,0	„	1,53	Tod nach 5 Stunden
9	16	12,0	„	1,92	Tod nach 3 Stunden
10	16	1,0	„	0,16	ohne Befund
11	16	2,0	„	0,32	ohne Befund
12	18	2,5	„	0,45	ohne Befund
13	15	3,0	„	0,45	ohne Befund
14	17	3,5	„	0,60	ohne Befund

Letale Dosis = 4 g/kg Maus.

III. Praseodymchlorid 3% (neutral).

Nr. d. Maus	Gew. i. g	subc. Inj. mg/g Maus	Verwendete Lösung	Injiz. ccm Lösung	Verhalten der Tiere
1	17	0,50	Praseodymchlorid 3%	0,28	Tod nach 28 Stunden
2	20	0,70	„	0,47	ohne Befund
3	16	0,90	„	0,48	ohne Befund
4	21	0,90	„	0,63	ohne Befund
5	21	1,10	„	0,77	ohne Befund
6	18	1,30	„	0,78	ohne Befund
7	18	1,30	„	0,78	ohne Befund
8	15	1,50	„	0,75	ohne Befund
9	21	2,00	„	1,40	Vorübergeh. Lähmung
10	15	2,50	„	1,25	Tod nach 20 Stunden
11	22	2,00	10%ige Lösung	0,44	Vorübergeh. Lähmung
12	15	2,50	„	0,38	Tod nach 28 Stunden
13	19	3,00	„	0,57	Tod nach 28 Stunden
14	20	4,00	„	0,80	Tod nach 28 Stunden

Letale Dosis = 2,5 g/kg Maus.

IV. Neodymchlorid 1% (neutral).

Nr. d. Maus	Gew. i. g	subc. Inj. mg/g Maus	Verwendete Lösung	Injiz. ccm Lösung	Verhalten der Tiere
1	19	0,05	Neodymchlorid 1%	0,10	ohne Befund
2	19	0,05	„	0,10	ohne Befund
3	22	0,10	„	0,22	ohne Befund
4	20	0,10	„	0,20	ohne Befund
5	15	0,15	„	0,23	ohne Befund
6	26	0,15	„	0,39	ohne Befund
7	22	0,20	„	0,44	ohne Befund
8	17	0,25	„	0,43	ohne Befund
9	16	0,30	„	0,48	ohne Befund
10	15	0,40	„	0,60	ohne Befund
11	19	0,50	„	0,95	ohne Befund
12	18	0,60	„	1,10	ohne Befund
13	20	0,70	„	1,40	ohne Befund
14	19	0,80	„	1,50	ohne Befund
15	16	0,90	„	1,40	ohne Befund
16	16	1,00	„	1,60	ohne Befund
17	19	1,50	5%ige Lösung	0,57	ohne Befund
18	15	2,00	„	0,60	ohne Befund
19	20	2,50	„	1,0	ohne Befund
20	18	3,0	„	1,08	Vorübergeh. Lähmung
21	19	3,5	„	1,33	Vorübergeh. Lähmung
22	18	4,0	„	1,44	Vorübergeh. Lähmung

Bis 4 g/kg Maus werden ohne wesentliche Vergiftungserscheinungen vertragen.

V. Thorchlorid 2% (schwach sauer).

Nr. d. Maus	Gew. i. g	subc. Inj. mg/g Maus	Verwendete Lösung	Injiz. ccm Lösung	Verhalten der Tiere
1	16	0,10	Thorchlorid 2%	0,08	ohne Befund
2	20	0,30	„	0,30	ohne Befund
3	15	0,50	„	0,38	ohne Befund
4	17	0,70	„	0,60	ohne Befund
5	15	0,80	„	0,60	ohne Befund
6	17	1,00	„	0,85	ohne Befund
7	19	1,50	Thorchlorid 5%	0,57	ohne Befund
8	20	2,00	„	0,80	ohne Befund
9	17	2,50	„	0,85	ohne Befund
10	18	3,00	„	1,08	ohne Befund
11	18	3,50	„	1,26	ohne Befund
12	20	4,00	„	1,60	ohne Befund

Bis 4 g/kg Maus werden ohne wesentliche Vergiftungserscheinungen vertragen.

Das Ergebnis dieser Versuche ist mithin, daß bei subcutaner Injektion die letale Dosis pro kg Maus von Lanthanchlorid 3,5 g, von Cerchlorid 4 g, von Praseodymchlorid 2,5 g, von Neodymchlorid mehr als 4 g, von Thorchlorid mehr als 4 g beträgt. An Vergiftungssymptomen zeigten die Mäuse einige Zeit vor dem Tod Unruhe, Taumeln und z. T. Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten.

II.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde geprüft, ob die bereits genannten Erdmetallsalze bei chronischer Zufuhr kleinerer Dosen irgendwelche Vergiftungserscheinungen verursachen würden. Auch diese Versuche wurden an Mäusen vorgenommen. Die verschiedenen Salze wurden hierbei subcutan injiziert. Zur Injektion dienten Thorsulfat (0,04‰ Lösung), Lanthanchlorid (0,1‰ Lösung), Cerchlorid (0,2‰ Lösung), Praseodymchlorid (0,2‰ Lösung), Lanthandidymchlorid (0,2‰ Lösung). Von diesen Lösungen erhielten je 4 Mäuse (17 bis 20 g Gewicht) wöchentlich 2mal 0,5 ccm subcutan injiziert. Es erhielt also bei jeder Injektion

Gruppe I	0,02 mg	Thorsulfat	(ca. 1 mg/kg)
Gruppe II	0,05 mg	Lanthanchlorid	(ca. 2,5 mg/kg)
Gruppe III	0,05 mg	Neodymsulfat	(ca. 2,5 mg/kg)
Gruppe IV	0,1 mg	Cerchlorid	(ca. 5 mg/kg)
Gruppe V	0,1 mg	Praseodymchlorid	(ca. 5 mg/kg)
Gruppe VI	0,1 mg	Lanthandidymchlorid	(ca. 5 mg/kg)

Während einer Versuchsdauer von 2½ Monaten konnten hierbei sichere Vergiftungserscheinungen nicht festgestellt werden. Einzelne Tiere verloren etwas an Gewicht; jedoch war dies nicht sehr erheblich. Auffällig war ein stärkerer Haarausfall bei einigen Tieren. Die inneren

Organe einiger Tiere, die während der Versuchsdauer eingingen, zeigten auch bei der histologischen Untersuchung keine Veränderungen, die als Folge der Behandlung mit den seltenen Erdmetallsalzen hätten angesehen werden können.

In einer weiteren Versuchsreihe erhielten 6 Gruppen zu je 7 Mäusen die eben erwähnten Erdmetallsalzlösungen während 2½ Monaten als ausschließliches Trinkwasser. (Die Salze waren bei diesen Versuchen in den genannten Konzentrationen in Leitungswasser gelöst.) Die Tiere nahmen während der erten beiden Wochen sämtlich stark an Gewicht ab. Etwa 4 bis 5 Wochen nach Versuchsbeginn war jedoch das Ausgangsgewicht wieder erreicht. Am Ende des Versuches hatten alle Tiere sogar deutlich an Gewicht zugenommen. Vergiftungserscheinungen konnten auch bei diesen Tieren nicht beobachtet werden. Einige Mäuse wiesen allerdings Haarausfall und z. T. auch Ekzeme auf. Die Sektion einiger Tiere, die gegen Versuchsende gestorben waren, ergab keinen pathologischen Befund.

Einige 2,5 bis 3 kg schwere Kaninchen erhielten ferner etwa 5 Wochen lang täglich mittels Schlundsonde die Chloride von Lanthan, Praseodym, Cer, Thor, Lanthandidym und von Neodym in Mengen von 175 bis 200 mg/kg Körpergewicht und in Form von 5%igen Lösungen per os. Die Tiere zeigten während der ersten beiden Wochen geringen Gewichtsverlust, der aber später wieder ausgeglichen wurde. Sonstige Vergiftungssymptome traten nicht auf. Vor Beginn der Fütterung und gegen Ende des Versuches wurde bei allen Tieren im Blut der Traubenzucker und der Rest-N bestimmt. Es fanden sich keine pathologischen Abweichungen. Obwohl die Salzlösungen, die den Kaninchen täglich per os eingegeben wurden, verhältnismäßig hoch konzentriert waren, traten Entzündungserscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktus nicht auf. Etwa die Hälfte der Tiere wurde am Ende des Versuches getötet. Es konnten weder bei der Sektion noch bei der histologischen Untersuchung der inneren Organe pathologische Befunde erhoben werden.

III.

Bei subcutaner Injektion von Salzen der seltenen Erdmetalle kommt es nach den Angaben der Literatur zu starken örtlichen Reizerscheinungen: Hyperämie, Blutungen, Gewebszerstörung (vgl. hierüber Steidle[5]). Diese Wirkung, die z. T. mit der eiweißfällenden Eigenschaft der seltenen Ermetallsalze zusammenhängen dürfte, konnte auch bei eigenen Versuchen gelegentlich beobachtet werden. Es fiel jedoch auf, daß derartige lokale Reizerscheinungen bei den verschiedenen Tieren oft verschieden stark auftraten. Es wurde daher die lokale Reizwirkung der Chloride von Lanthan, Praseodym, Cer, Neodym, Thorium und Lanthandidym nach einem von Ellinger[6] angegebenen Verfahren an der Haut des Kaninchenohres geprüft. Mit einem feinen Skalpell wurde an der Haut des Kaninchenohres eine kleine Haut-

[5] Steidle, H.: Handb. d. exper. Pharmakol. *III*, 4, S. 2089, Berlin 1935.
[6] Ellinger, Ph.: Arch. f. exper. Pathol. *161*, 562 (1931).

tasche steril angelegt, in die einige Körnchen des betreffenden Salzes eingeschoben wurden. Erst nach einigen Tagen begann eine stärkere Vaskularisation der Umgebung der Hauttasche. Das Gefäßnetz war erweitert und vermehrt. Rund um die Tasche verdichtete sich das Gewebe zu einem kleinen kreisrunden Wall, innerhalb dessen eine Erweiterung der Kapillaren festzustellen war. Nach 8 Tagen hatte sich das Vaskularisationsgebiet auf annähernd Pfenniggröße ausgedehnt. In einem Falle, bei dem mit Neodym behandelten Tiere, kam es nach etwa 14 Tagen zu einer Perforation des Ohres. Der Defekt hatte etwa Stecknadelkopfgröße. Sonst konnten weitere Wirkungen nicht festgestellt werden. Die Wirkung der seltenen Erdmetallsalze ist also milder als die des Arsens (vgl. Ellinger[6]).

IV.

In anderen Versuchen wurde die Wirkung der seltenen Erdmetalle auf den Kreislauf und auf die Atmung geprüft. Als Versuchstiere benutzten wir männliche und weibliche Kaninchen von durchschnittlich 2,5 bis 3 kg Körpergewicht. In Urethannarkose wurde die Vena jugularis externa freigelegt und in sie eine verschließbare Metallkanüle eingeführt. Um die Durchgängigkeit der Vene zu prüfen, wurden dann gewöhnlich 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Alsdann wurde eine Arteria carotis freigelegt und diese nach Einführung einer Glaskanüle in üblicher Weise an ein Quecksilbermanometer angeschlossen. Um gleichzeitig eine Registrierung der Atmung vornehmen zu können, wurde die Trachea freigelegt, diese kurz unterhalb des Kehlkopfes angeschnitten und durch entsprechende Glaskanüle und Gummischlauch mit einer Mareyschen Kapsel verbunden. Blutdruck- und Atmungsschreiber sowie ein Zeitschreiber wurden an ein Kymographion gestellt. In dieser Versuchsreihe benutzten wir zur Injektion die uns zur Verfügung stehenden Salze der seltenen Erden. Mit der Injektion durch die Venenkanüle wurde erst begonnen, wenn Blutdruck und Atmung einige Zeit ruhig verliefen. Die Versuche zeigten, daß die Wirkung der Erdmetallsalze auf Kreislauf und Atmung eine verhältnismäßig schwache ist. Injiziert wurden Lösungen folgender Salze:

1. Thorsulfat (0,02%ige Lösung),
2. Neodymsulfat (0,2%ige Lösung),
3. Lanthanchlorid (0,2%ige Lösung),
4. Praseodymchlorid (0,2%ige Lösung),
5. Cerchlorid (0,25%ige Lösung),
6. Lanthandidymchlorid (0,5%ige Lösung).

(Die Lösungen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.)

Bei Injektion von 5 ccm dieser Lösungen trat gewöhnlich während oder unmittelbar nach der Injektion eine Blutdrucksenkung von etwa 10 bis 20 mm Quecksilber für wenige Minuten ein. Die Atmung war gewöhnlich gleichzeitig beschleunigt und vertieft. Danach zeigten Blutdruck und Atmung wieder ein völlig normales Verhalten. Bei Wieder-

holung der Injektion trat jedesmal die gleiche Wirkung ein. Insgesamt wurden so meist etwa 50 ccm der genannten Lösungen injiziert, ohne daß eine anhaltende Schädigung des Kreislaufes oder der Atmung aufgetreten wäre. Die Tiere wurden gewöhnlich nach einer Versuchsdauer von 2 bis 2½ Stunden getötet. In einigen Fällen erfolgte zu dieser Zeit spontan der Tod der Tiere, indem plötzlich ein starker Blutdruckabfall eintrat und gleichzeitig — in einigen Fällen einige Augenblicke vorher — die Atmung stehen blieb. In den folgenden Versuchsprotokollen ist der Verlauf einiger dieser Versuche wiedergegeben.

Versuch I.

Kaninchen, 2,6 kg. Blutdruck 132 mm Quecksilber bei Versuchsbeginn. Injektion von 5 ccm Thorsulfat (0,02%). Zunächst geringe Blutdrucksenkung, dann nach etwa 12 bis 15 Sekunden wieder Anstieg auf 129 mm. Es folgen nun in kurzen Abständen Injektionen von je 5 ccm Thorsulfat bis zu einer Gesamtmenge von 50 ccm. Es zeigt sich das gleiche Bild wie anfangs. Blutdruck nach Injektion von insgesamt 50 ccm = 129 mm. Atmung zeigt nach jeder Injektion eine geringe Beschleunigung und Vertiefung. Nach 2 Stunden Versuchsdauer sinken Blutdruck und Atmung plötzlich ab, und der Exitus des Tieres erfolgt.

Versuch II.

Kaninchen, 3,15 kg. Blutdruck 108 mm Quecksilber bei Versuchsbeginn. Injektion von 5 ccm Neodymsulfat (0,2%). Zunächst Senkung des Blutdruckes auf 83 mm, nach etwa 65 Sekunden Anstieg auf 96 mm; die folgenden Injektionen ergeben das gleiche Bild; nach kurzer Senkung des Blutdruckes jedesmal wieder Anstieg zur Norm. Nach einer Gesamtinjektionsmenge von 50 ccm Blutdruck = 109 mm. Atmung ohne Befund. Exitus nach 2½ Stunden Versuchsdauer durch plötzliches starkes Sinken des Blutdruckes und gleichzeitigen Atemstillstand.

Versuch III.

Kaninchen, 3,0 kg. Blutdruck 85 mm Quecksilber bei Versuchsbeginn. Injektion von 5 ccm Lanthanchlorid (0,2%). Blutdrucksenkung auf 79 mm, danach Anstieg über Ursprungswert hinaus auf 88 mm. Nach den folgenden Injektionen stets kurzes Sinken und neuer Anstieg. Nach Injektion von insgesamt 50 ccm Lanthanchlorid beträgt der Blutdruck 103 mm. Atmung etwas beschleunigt und vertieft. Nach ca. 2 Stunden Versuchsdauer wird das Tier getötet.

Versuch IV.

Kaninchen, 2,46 kg. Blutdruck 124 mm Quecksilber bei Versuchsbeginn. Injektion von 5 ccm Praseodymchlorid (0,2%). Blutdruck fällt rasch auf 108 mm, steigt dann langsam innerhalb von etwa 40 Sekunden auf 118 mm an. Abermals werden 5 ccm Praseodymchlorid intravenös injiziert; Fallen des Blutdruckes auf 110 mm, danach Anstieg über Ursprungswert auf 127 mm. Bei weiteren Injektionen von je 5 ccm das gleiche Bild. Insgesamt werden so 20 ccm Praseodymchlorid injiziert. Der Blutdruck beträgt nun 145 mm. — Darauf erfolgt Injektion von 10 ccm Cerchlorid (0,25%). Zunächst starke Blutdrucksenkung auf 100 mm, dann nach etwa 25 Sekunden Anstieg auf 128 mm. Atmung während der Injektion schwächer, bessert sich während des Blutdruckanstiegs. Bei 3maliger Injektion von je 10 ccm der Cerchloridlösung wird stets die gleiche Wirkung erhalten. Tötung des Tieres nach ca. 3½ Stunden Versuchsdauer durch Luftembolie.

Versuch V.

Kaninchen, 2,75 kg. Blutdruck 127 mm Quecksilber bei Versuchsbeginn. Injektion von 10 ccm Lanthandidymchlorid (0,5%). Blutdruck fällt auf 88 mm, steigt dann langsam wieder auf 116 mm. Bei den folgenden Injektionen jedesmal Senkung, darauf wieder Anstieg des Blutdrucks fast bis zum Ursprungswert. Atmung

während der Injektion beschleunigt und vertieft. Nach Injektion von insgesamt 60 ccm erfolgt langsames Sinken des Blutdrucks und Verlangsamung der Atmung, bis nach einer Versuchsdauer von 3½ Stunden der Exitus eintritt.

Die Versuche zeigten also ebenfalls, daß die Chloride bzw. Sulfate der verschiedenen seltenen Erdmetalle verhältnismäßig wenig giftig sind. Die beobachteten leichten Schädigungen an Blutdruck und Atmung, die unmittelbar nach der intravenösen Injektion der verschiedenen Salzlösungen auftraten und sich rasch wieder zurückbildeten, mögen z. T. auch durch die schwache eiweißfällende Wirkung der seltenen Erdmetallsalze verursacht worden sein.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die bei subcutaner Injektion letalen Dosen der Chloride, z. T. auch der Sulfate einiger seltener Erdmetalle, wurden in Versuchen an weißen Mäusen festgestellt.

Bei chronischer subcutaner oder peroraler Zufuhr der Erdmetallsalze in kleinen Dosen traten bei Mäusen und Kaninchen während einer Versuchszeit von 2½ Monaten keine oder nur leichte und uncharakteristische Vergiftungserscheinungen auf.

Bei der Prüfung auf lokale Verträglichkeit an der Haut des Kaninchenohrs in der Versuchsanordnung von Ellinger führten sämtliche untersuchten Erdmetallsalze zu entzündlichen Erscheinungen, z. T. zu ausgesprochenen Geschwürsbildungen.

Bei intravenöser Injektion bewirkten die verschiedenen Erdmetallsalze bei Kaninchen in Urethannarkose eine nur kurze dauernde Blutdrucksenkung und gleichzeitige geringe Beschleunigung und Vertiefung der Atmung. Auch sehr hohe Dosen hatten keine andere Wirkung.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozent Dr. H. A. Oelkers für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF.

Am 20. Februar 1911 wurde ich als Sohn des Rektors Wilhelm Lüthje in Altona geboren. Ostern 1931 bestand ich an dem staatlichen Gymnasium in Kiel die Reifeprüfung. Ich widmete mich dann dem Studium der Zahnheilkunde in Kiel und Hamburg. Hier bestand ich im Mai 1935 das zahnärztliche Staatsexamen.